

# L'OCCHIO E IL SUO SISTEMA IMMUNITARIO

**Prof.ssa Paola Dall'Ara**

*Professore Associato di Immunologia Veterinaria  
Dipartimento di Patologia Animale, Igiene e Sanità Pubblica Veterinaria,  
Sezione di Microbiologia e Immunologia Veterinaria,  
Facoltà di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Milano  
[paola.dallara@unimi.it](mailto:paola.dallara@unimi.it)*

Come in tutto il resto dell'organismo, anche a livello oculare il sistema immunitario è costituito da una componente aspecifica e da una specifica, che a livello di questa particolare superficie corporea possono sì avere funzioni distinte, ma interagiscono per bilanciare effetti diversi: tolleranza alla normale microflora, esposizione agli irritanti ambientali, scarsa irrorazione sanguigna e linfatica a livello corneale ed elevata sensibilità a processi infiammatori.

## Difese immunitarie innate

---

L'azione fisica della **chiusura delle palpebre**, la **membrana nittitante (terza palpebra)** e il **dilavamento lacrimale** rappresentano la prima barriera alla possibile invasione da parte di microrganismi, sostanze chimiche e aeroalleggeri. La superficie oculare è costituita da un **epitelio stratificato** non cheratinizzato, che funge esso stesso da barriera per la presenza di giunzioni occludenti intercellulari e per il rapido rinnovamento delle cellule epiteliali con frequente eliminazione degli strati più superficiali.

Il **film lacrimale** è costituito da uno strato interno di mucina secreta soprattutto dalle cellule caliciformi a livello congiuntivale, e da una mucina transmembrana, prodotta dalle cellule epiteliali, che ancora il film lacrimale all'epitelio corneale esterno e che quindi agisce da transizione tra l'epitelio idrofobico e lo strato lacrimale acquoso intermedio, secreto dalle ghiandole lacrimali principali e accessorie e dalla membrana nittitante. Esiste infine uno strato esterno più oleoso, prodotto soprattutto dalla ghiandola di Meibomio a livello palpebrale.

La **mucina** svolge a livello oculare diversi ruoli fisiologici utili al mantenimento delle buone condizioni oculari: previene ad esempio la colonizzazione batterica e aiuta ad eliminare il materiale estraneo dalla superficie.

La produzione e la secrezione di mucina da parte delle cellule caliciformi sono stimulate da alcune citochine, quali IL-6 e IFN- $\gamma$  prodotte dalle cellule dendritiche della congiuntiva infiammata. Inoltre, i batteri possono stimolare i *Toll-Like Receptors* (vedi oltre) che possono indurre la trascrizione di mucina. In umana esistono diversi tipi di mucina; nella congiuntiva del cane sono state individuate due mucine secrete e 2 legate alla membrana.

Le cellule epiteliali di congiuntiva, sacco lacrimale e superficie nasolacrimale producono diversi peptidi ad azione antimicrobica che aiutano nella prevenzione dall'invasione microbica. Il **lisozima** si lega allo strato più esterno della parete batterica e la perfora, portando alla morte dei batteri; la **lattoferrina** lega in modo irreversibile il ferro, necessario al metabolismo e alla crescita dei batteri, sottraendolo a questi; la **lipocalina** neutralizza i prodotti batterici; l'**angiogenina** ha effetti antimicrobici. Vi sono poi alcuni peptidi inducibili, come le **defensine**, che possono essere prodotti durante un'infezione o un'infiammazione dai neutrofili residenti o dall'epitelio; questi

peptidi hanno anche il compito di allertare il sistema immunitario specifico della presenza di una potenziale infezione.

## La flora microbica

A livello oculare, come a livello di qualsiasi altra superficie mucosa e cutanea, è presente un'abbondante flora microbica, costituita da microrganismi Gram-positivi e Gram-negativi. Ai primi appartengono i generi *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* e *Propionibacterium*, commensali presenti in basso numero a livello di palpebre, congiuntiva e film lacrimale. Tali batteri originano dalla cute e colonizzano la superficie oculare subito dopo la nascita. Questo ecosistema rimane relativamente stabile per tutta la vita, a meno che non venga alterato da cure antibiotiche, interventi chirurgici, infezioni o altri problemi (es. lenti a contatto in medicina umana). I batteri Gram-negativi, quali *Haemophilus*, *Neisseria* e *Pseudomonas*, e i funghi sono meno comuni ma possono essere presenti.

Il ruolo di questa microflora è analogo a quello in altri distretti dell'organismo (es. cute, intestino e vie respiratorie superiori): la flora batterica commensale dialoga con le cellule epiteliali e immunitarie e coordina diverse funzioni volte al mantenimento dell'omeostasi e del benessere locale: conservazione della barriera, inibizione dell'apoptosi e dell'infiammazione, accelerazione della guarigione delle ferite, esclusione competitiva di potenziali patogeni, mantenimento dell'immunotolleranza e legame con l'immunità specifica.

## Difese immunitarie specifiche

---

Circa la metà dei linfociti del sistema immunitario di un organismo si trova a livello di tessuto linfoide associato alle mucose (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*, **MALT**): questo sistema integra le risposte immunitarie dei diversi distretti mucosali dell'organismo, che sono tutti in comunicazione gli uni con gli altri: si parla infatti di un **sistema immunitario mucosale comune**.

Oltre alle sue componenti più note (GALT a livello intestinale e BALT a livello bronchiale) esistono sistemi analoghi anche a livello oculare: **CALT** (*Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue*) a livello congiuntivale e **LDALT** (*Lacrimal Duct-Associated Lymphoid Tissue*) associato ai dotti lacrimali, che nell'insieme costituiscono l'**EALT** (*Eye-Associated Lymphoid Tissue*), suddiviso in un tessuto linfoide organizzato (dove i linfociti si trovano in follicoli) e in un tessuto linfoide più diffuso.

Nei follicoli linfoidi, l'antigene viene captato dall'ambiente dalle cellule dell'epitelio follicolo-associato e presentato ai linfociti T ancora vergini da parte delle cellule presentanti l'antigene (*Antigen Presenting Cells*, APC), con conseguente attivazione linfocitaria, proliferazione clonale e differenziazione in cellule effettrici. Le APC si dividono in due tipi: "professioniste" quando hanno un'elevata espressione di molecole MHC II sulla loro superficie e "non professioniste" quando questa espressione è bassa. Le APC professioniste sono rappresentate da cellule dendritiche, macrofagi, linfociti B e cellule di Langerhans, mentre quelle non professioniste sono le cellule endoteliali vascolari e le cellule mesenchimali.

Una volta attivati, i linfociti T o B lasciano il follicolo e migrano ai vasi linfatici afferenti, al circolo sanguigno e agli organi effettrici (soprattutto ghiandole lacrimali e congiuntiva).

## IgA

Le plasmacellule secernono soprattutto anticorpi di classe **IgA**, che, attraversando lo strato epiteliale, acquisiscono il pezzo secretorio che permette loro di ancorarsi a livello superficiale: gli anticorpi così modificati (IgA secretorie, IgAS) formano anche a questo livello una valida "vernice

antisettica” che previene l’adesione da parte di potenziali aggressori. Sia le ghiandole lacrimali, sia la congiuntiva, sia la terza palpebra sono coinvolte nella produzione di IgA secretorie.

Anche nel cane la classe anticorpale predominante nelle lacrime è rappresentata dalle IgA (~1 mg/ml), mentre le altre classi sono presenti in concentrazioni inferiori (IgG ~0,6 mg/ml e IgM ~0,02 mg/ml).

## Il ruolo dei *Toll-Like Receptors* (TLR)

Ma come fanno cellule così diverse a riconoscere gli antigeni e ad attivarsi? Il sistema immunitario innato riconosce gli antigeni batterici, virali, parassitari conservati, noti con il termine di “*Pathogen-Associated Molecular Patterns*” (PAMPs) attraverso particolari recettori chiamati “*Pattern Recognition Receptors*” (PRRs), con conseguente attivazione cellulare e produzione di citochine proinfiammatorie, chemochine e interferone, che servono da segnale di allarme per il sistema immunitario per la presenza di un’aggressione. I PAMPs vengono visti come una vera “firma molecolare” dei diversi aggressori: ad esempio, i lipopolisaccaridi (LPS) batterici sono presenti sulla parete dei batteri Gram-negativi ma non sulle cellule dell’ospite, e quindi sono la firma che conferisce al sistema immunitario innato un certo grado di specificità e che gli permette di discriminare tra *self* e *non self*.

Tra i diversi PRRs, quelli più importanti sono i cosiddetti “*Toll-Like Receptors*” (TLRs), una famiglia di recettori transmembrana espressi su diverse cellule del sistema immunitario e su cellule epiteliali, endoteliali e parenchimatose; molti di questi sono espressi anche su cellule del sistema immunitario specifico, quali linfociti B e T, dimostrando così un loro ruolo attivo anche nell’attivazione della risposta immunitaria adattiva e nell’instaurazione di una memoria immunologica. Questi recettori sono espressi soprattutto sulle cellule del sistema immunitario che è più probabile incontrino per prime l’aggressore, quali neutrofili, monociti, macrofagi e cellule dendritiche. In medicina umana esistono almeno 10 diversi TLRs e ognuno ha una propria specificità.

**Table 1** Summary of human toll-like receptors (TLRs) and their known ligands<sup>4 5</sup>

TLR	Principal exogenous ligand(s)
TLR2*	Lipoproteins/lipopeptides (various pathogens)* Peptidoglycan and lipoteichoic acid (Gram positive bacteria) Zymosan (fungi)
TLR3	Double stranded RNA (viruses)
TLR4	LPS (Gram negative bacteria) Bacterial HSP60 Respiratory syncytial virus coat protein
TLR5	Flagellin (flagellated bacteria)
TLR7	Imidazoquinolone antiviral drug
TLR8	Single stranded RNA (viruses) Imidazoquinolone antiviral drug
TLR9	Unmethylated CpG motifs of bacterial DNA
TLR10	Unknown

\*TLR2 forms heterodimers with TLR1 and TLR6: TLR1 associates with TLR2 to recognise tri-acyl lipopeptides; TLR6/TLR2 heterodimer recognises di-acyl lipopeptides.

Il riconoscimento dei PAMPs da parte dei TLRs porta all’espressione di diverse citochine proinfiammatorie, chemochine e molecole di adesione (per ogni patogeno viene indotto il pattern citochinico migliore per combatterlo) e attiva le funzioni effettrici delle cellule del sistema immunitario innato (es., fagocitosi, produzione di radicali dell’ossigeno) e quindi dà inizio a una rapida risposta infiammatoria caratterizzata dal reclutamento di leucociti al sito di infezione per eliminare l’invasore.

I TLRs presenti sulle cellule presentanti l’antigene professioniste (quali le cellule dendritiche e i macrofagi) sono un collegamento essenziale tra l’immunità innata e quella specifica: la

stimolazioni di questi recettori sulle APC porta infatti all'attivazione e al *priming* dei linfociti T ancora vergini, innescando così la risposta immunitaria specifica.

Come già anticipato, un assortimento di TLRs è espresso anche sulle cellule epiteliali a livello di interfaccia ospite/ambiente (cute, tratto gastroenterico, apparato respiratorio, apparato urogenitale, occhio): tale espressione gioca un ruolo chiave nella prima linea di difesa contro le invasioni microbiche a questi livelli. L'attivazione dei TLRs a livello oculare, però, può portare a un'inflammatione che può compromettere l'integrità visiva: l'attivazione risulta appropriata se è diretta contro patogeni invalidanti, o inappropriata se diretta verso la normale flora microbica. In un recente studio è stato dimostrato che l'epitelio corneale umano esprime TLR2 e TLR-4 solo a livello intracellulare e non in superficie, suggerendo che questo spostamento all'interno rispetto all'espressione normale sulla superficie serva a creare un condizione di "silenzio immunitario" che previene risposte infiammatorie non necessarie nei confronti della flora batterica normale.

I TLRs aiutano anche il sistema immunitario specifico a riconoscere e attaccare l'invasore; tuttavia, una volta che il processo infiammatorio ha avuto il via, vi può essere una perdita generale di tolleranza e in questo ambiente le APC attivate possono presentare in maniera efficiente un autoantigene al sistema immunitario: quando tale sistema è up-regolato, la cross-reattività tra un agente infettivo e un autoantigene può portare a patologie autoimmuni: a livello oculare ne sono un esempio gli antigeni di *Leptospira* che nel cavallo cross-reagiscono con antigeni corneali.

## Privilegio immunitario

---

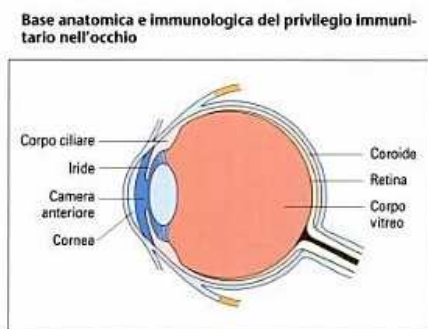
Vi sono alcuni siti corporei in cui è possibile trapiantare un tessuto completamente allogenico senza il rischio del temuto rigetto: tra questi, oltre a cervello e testicoli, vi è anche l'occhio. Come mai?

Le infiammazioni a carico dell'occhio, siano esse appropriate (come nel caso di risposte immunitarie contro qualsiasi tipo di aggressore) o inappropriate (come nel caso di patologie autoimmuni o allergiche), possono in ogni caso mettere a rischio la vista del paziente, data l'estrema sensibilità di questo sistema "ad alta fedeltà" nei confronti della pur minima diminuzione di luminosità o distorsione microanatomica lungo l'asse visivo. Per questo motivo l'occhio nel suo insieme, e la cornea in particolare, sono caratterizzati da un particolare "**privilegio immunitario**" che permette di evitare le potenziali conseguenze dannose di un'inflammatione oculare.

Il privilegio immunitario dell'occhio è stato riconosciuto per la prima volta più di 50 anni fa da Billingham, Boswell e Medawar che notarono la sopravvivenza prolungata di allotrapianti cutanei nella camera anteriore dell'occhio e l'assenza di rigetto di trapianti ortotopici (cioè posizionati nel ricevente nella stessa posizione di quella del donatore) posti nell'occhio di un coniglio: Medawar coniò il termine di "privilegio immunitario" per sottolineare l'apparente esenzione della cornea dal rispettare le classiche leggi dei trapianti: un allotrapianto di cute, ad esempio, è caratterizzato dal 100% di rigetti.

Tale privilegio coinvolge fattori anatomici, cellulari e solubili, quali:

- la barriera emato-oculare tra il sangue e l'umore acqueo (*Blood-Aqueous Barrier*, BAB) e tra il sangue e la retina (*Blood-Retinal Barrier*, BRB)
- l'assenza di vasi sanguigni a livello corneale e di vasi linfatici ovunque ad eccezione della congiuntiva
- la scarsità di linfociti e di APC residenti
- la ridotta espressione di MHC II sulle cellule presentanti l'antigene
- la ridotta espressione di MHC I e II sull'epitelio corneale
- l'espressione del ligando del Fas (vedi oltre)
- la presenza di fattori immunodepressivi nell'umore acqueo (TGF- $\beta$ , IL-10)



L'uvea, costituita dall'iride, dal corpo ciliare e dalla coroide, è altamente vascolarizzata, ma non possiede vasi di drenaggio linfatico. Le strette giunzioni tra i vasi dell'iride e tra le cellule non pigmentate dell'epitelio ciliare costituiscono una barriera tra sangue e umore acqueo (*Blood-Aqueous Barrier, BAB*). Giunzioni simili sull'epitelio retinico pigmentato e sull'endotelio retinico costituiscono la barriera emato-retinica (*Blood-Retinal Barrier, BRB*). L'iride e il corpo ciliare secernono citochine immunomodulanti [modificata da Male et al., 2007]

Nell'insieme il privilegio immunitario è garantito da 3 diversi processi: l'ignoranza immunitaria, l'ambiente immunosoppressivo e la tolleranza immunitaria. Per questi motivi il trapianto corneale è la forma di trapianto chirurgico di maggior successo: nella stragrande maggioranza dei casi non complicati, infatti, è sufficiente una blanda immunosoppressione topica per garantire la sopravvivenza del trapianto. Non solo il sito di trapianto, ma anche la stessa cornea trapiantata deve essere considerata immunoprivilegiata, in quanto in grado di sfuggire al temuto processo di rigetto: la parte centrale della cornea, che è usata per i trapianti, contiene infatti solo pochissime cellule APC che esprimono MHC II e cellule endoteliali che esprimono fattori immunomodulanti.

Ma vediamo ora nel dettaglio questi 3 meccanismi.

### 1) Ignoranza immunitaria

L'ignoranza immunitaria si ha quando viene impedita la presentazione di un antigene al sistema immunitario: questo capita nella cornea, dal già ricordato posizionamento intracellulare dei TLRs, che rispondono solo ai microrganismi che sono riusciti a superare lo strato più esterno dando il via a una risposta immunitaria: la mancanza di TLRs sulla superficie epiteliale minimizza la presentazione dell'antigene alle APC e il riconoscimento immunitario degli antigeni di superficie, permettendo quindi l'ignoranza immunitaria.

### 2) Ambiente immunosoppressivo

L'ambiente immunosoppressivo presente a livello di superficie oculare è dovuto alla presenza di diversi fattori: oltre al già ricordato *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β) e al ligando del Fas, a questo livello vi sono anche diverse altre sostanze, quali peptide intestinale vasoattivo (*Vasoactive Intestinal Peptide, VIP*), ormone stimolante gli α-melanociti (*α-Melanocyte-Stimulating Hormone, MSH*), lipocalina, angiogenina, fattore inibente la migrazione dei macrofagi (*Macrophage Migration Inhibitory Factor, MMIF*), antagonista del recettore dell'IL-1 (*IL-1 Receptor Antagonist*), peptide correlato al gene della calcitonina (*Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP*). Tutti questi fattori sopprimono la risposta immunitaria sia innata sia specifica e mantengono l'ambiente immunosoppressivo oculare.

Oltre a questi fattori, anche le IgA presenti nel film lacrimale contribuiscono al privilegio immunitario impedendo l'invasione dei microrganismi.

### 3) Tolleranza immunitaria

La tolleranza immunitaria è l'induzione attiva di una mancata risposta immunitaria agli antigeni presenti a livello di superfici mucose. Un fenomeno simile esiste anche a livello oculare ed è noto con il termine di “**deviazione immunitaria associata alla camera anteriore**” (*Anterior Chamber Associated Immune Deviation*, ACAID): questo sistema è volto a proteggere la camera anteriore da una stimolazione antigenica e da un'incontrollata risposta infiammatoria: inoculando un antigene a livello di camera anteriore, infatti, questo viene processato localmente da meccanismi poco definiti, ma verosimilmente non convenzionali, sotto il controllo di citochine oculari, quali TGF- $\beta$ . L'antigene così processato viene quindi traslocato attraverso il circolo sanguigno obbligatoriamente alla milza, dove viene indotta una risposta immunitaria specifica con attivazione preferenziale dei T<sub>H</sub>2 e attivazione di una risposta umorale (ma con formazione di anticorpi che non attivano il complemento) e contemporaneo blocco di una risposta citotossica T<sub>H</sub>1-mediata.

Una forma alternativa di ACAID si ha quando a livello di camera anteriore arriva un antigene cellulo-associato e vengono attivate le popolazioni di linfociti T *helper* e citotossici vergini: questi ricircolano nell'occhio ma non riescono a differenziarsi, o perché soppressi dal TGF- $\beta$  locale o perché indotti a secernere esse stesse questa citochina; in alternativa, queste cellule possono esprimere il recettore Fas, che interagisce con il suo ligando a livello di cellule parenchimatose nella camera anteriore con conseguente loro delezione per apoptosi. Questa molecola è diffusamente espressa a livello oculare (cornea, iride, corpo ciliare e retina) e si pensa che la sua espressione crei una barriera protettiva che circonda l'occhio e che protegge queste strutture dagli effetti delle cellule infiammatorie (che esprimono il Fas) che entrano all'interno dell'occhio: il legame del Fas con il suo ligando porta queste cellule infiammatorie a morire per apoptosi. Un'alterazione di tale espressione oculare del ligando del Fas può portare a infiammazione oculare che mette a rischio la vista del paziente.

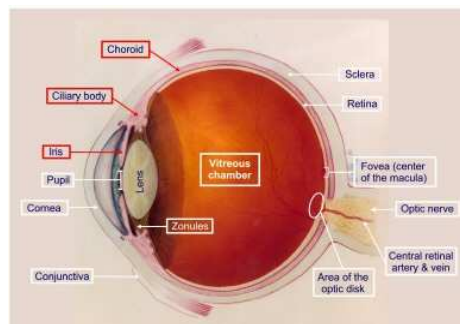
I trapianti corneali sono a diretto contatto con la camera anteriore: si pensa perciò che gli antigeni corneali trapiantati siano inglobati dalla camera anteriore e inducano ACAID.

Malgrado questo valido sistema, lo stato di privilegio si può alterare, con conseguenti patologie infiammatorie oculari che possono mettere a repentaglio la vista: uveiti e cheratiti ne sono un valido esempio. Nella rottura dello stato di privilegio e nello sviluppo di varie forme di infiammazione oculare giocano un ruolo importante sia fattori infettivi o traumatici, sia meccanismi immunitari. Se un danno a livello di superficie oculare danneggia o altera la tolleranza immunitaria o il meccanismo di ignoranza immunitaria, o anche se viene a mancare la produzione di IgA, vengono prodotte citochine infiammatorie e ne può risultare un contatto incontrollato tra un antigene e il sistema immunitario, con conseguenze potenzialmente pericolose.

### Immunopatologia delle uveiti

---

L'uvea è una tonaca vascolare composta dall'iride, dal corpo ciliare e dalla coroide.



Con il termine **uveite** si intende genericamente un'inflammatione dell'uvea, ma si possono utilizzare termini più precisi per indicare quale componente dell'uvea è interessata dal processo infiammatorio: si parla allora di irite, iridociclite (o uveite anteriore), coroidite (o uveite posteriore), panuveite.

Un'uveite avviene a seguito di un danno a carico del tessuto uveale o per alterazione della barriera emato-oculare (BAB o BRB) dovuti a diverse cause, infettive e non.

La maggior parte delle forme di uveite è parte di una malattia sistemica.

<u>Cause non infettive di uveite</u>	<u>Cause infettive di uveite</u>	
<i>cane e gatto</i>	<i>cane</i>	<i>gatto</i>
Uveite idiopatica	Infezioni da <i>Brucella canis</i>	Peritonite infettiva (FIP)
Sindrome uveodermatologica (VKH-like) ( <i>cane</i> )	Malattie trasmesse da zecche ( <i>Ehrlichia</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Anaplasma</i> )	Leucemia felina (FeLV)
Uveite traumatica	Leptosirosi	Immunodeficienza felina (FIV)
Uveiti associate a neoplasie	Leishmaniosi	Infezioni da <i>Bartonella henselae</i>
Uveite lente-indotta	Epatite di Rubarth (CAV-1)	Toxoplasmosi
Uveite pigmentaria del Golden retriever ( <i>cane</i> )	Micosi sistemiche (criptococcosi, istoplasmosi, blastomicosi, coccidioidomicosi)	

La fase acuta infiammatoria inizia con una breve vasocostrizione arteriolare seguita da una prolungata vasodilatazione. Prostaglandine e leucotrieni mediano quest'ultimo processo e causano un aumento della permeabilità vascolare, con conseguente rottura della BAB. Durante un episodio di uveite anteriore, la concentrazione intraoculare di prostaglandine può aumentare addirittura di 200 volte! Le prostaglandine causano anche iperemia e riduzione della pressione intraoculare. La PGF2 $\alpha$  costringe il muscolo dello sfintere dell'iride (o costrittore della pupilla), causando miosi e dolore. La rottura della BAB permette il passaggio di proteine, cellule e mediatori infiammatori nello stroma irideo e nell'umore acqueo; citochine e chemochine (soprattutto il leucotriene B4) sono importanti fattori chemiotattici che promuovono l'adesione dei leucociti all'endotelio vasale e richiamano granulociti e macrofagi al sito dell'inflammatione.

A completamento e a titolo di esempio, vengono brevemente accennate 3 forme di uveite che possono interessare i nostri animali: l'uveite idiopatica del cane e del gatto, l'occhio blu del cane e la toxoplasmosi del gatto (e dell'uomo).

## Uveite idiopatica

Malgrado studi approfonditi condotti per identificarne una causa, purtroppo la maggior parte dei casi di uveite rimane classificata come idiopatica.

In uno studio di Massa *et al.* del 2002 il 60% dei casi di uveite del cane veniva classificato come idiopatico o immunomediato, data l'impossibilità di identificare una causa sistemica sottostante: i cani erano di mezza età, non avevano segni di malattia sistemica e in genere l'uveite era monolaterale.

In due studi condotti sui gatti (Gemensky *et al.*, 1996 – Chavkin *et al.*, 1992), nel 30-60% dei casi non è stato possibile identificare una concomitante malattia sistemica.

In genere l'uveite immunomediata si manifesta in forma acuta e dolente nel cane e in forma cronica e non dolente nel gatto.



## Epatite infettiva e occhio blu

Un classico esempio di uveite anteriore è il cosiddetto “occhio blu”, che si presenta in cani naturalmente infetti o vaccinati con l'adenovirus di tipo 1 (CAV-1), agente causale dell'epatite di Rubarth: gli immunocomplessi virus-anticorpo si depositano a livello di camera anteriore dell'occhio e causano un danno endoteliale a livello di cornea, con infiltrazione neutrofila ed edema corneale. In genere questo processo si risolve spontaneamente, a meno che non intervengano complicanze secondarie quali il glaucoma. Per fortuna l'epatite è diventata una malattia rara e il problema legato al vaccino è stato da tempo eliminato, in quanto la valenza vaccinale CAV-1 (presente ormai solo in pochissimi vaccini e comunque non in Italia) è stata sostituita con il CAV-2, agente eziologico della tracheobronchite infettiva del cane, che protegge egregiamente anche nei confronti dell'epatite da CAV-1.

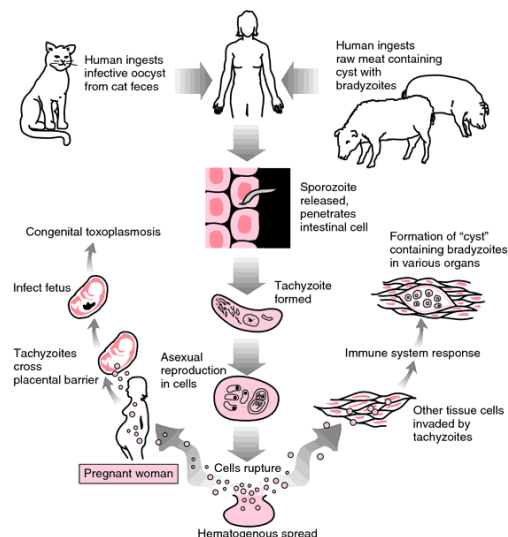
## Toxoplasmosi nel gatto (e nell'uomo)

*Toxoplasma gondii* è un causa ben nota di retinite, coroidite e uveite anteriore: i tachizoiti si possono infatti dirigere all'occhio e lì moltiplicarsi all'interno delle cellule.

Il gatto si infetta tramite l'ingestione di prede infette (soprattutto roditori, ma anche uccelli) o di carne cruda contaminata. Il parassita è stato più volte incriminato nel gatto come causa importante di uveite anteriore idiopatica acuta o cronica, soprattutto in base all'elevata sieroprevalenza di anticorpi anti-*T. gondii* nei gatti con uveite.

Nell'uomo l'infezione, che rappresenta la causa più comune di infiammazione intraoculare e di uveite posteriore in pazienti immunocompetenti in tutto il mondo, può essere acquisita o congenita. L'infezione acquisita avviene per ingestione di carne infetta cruda o poco cotta, di verdure non lavate contaminate da terra a sua volta contaminata da feci di gatto, di acqua contaminata o per contaminazione delle mani durante la pulizia della cassetta del gatto (quest'ultimo evento è molto più raro dei precedenti). In genere l'infezione è asintomatica o con sintomi non tipici che ricordano quelli della mononucleosi (febbre, leggero abbattimento, linfadenopatia generalizzata soprattutto cervicale); in alcuni casi si ha interessamento di organi vitali, compreso l'occhio, con forme di uveite anteriore o posteriore fino alla retinocoroidite: quest'ultima rappresenta la causa più frequente di alterazioni della vista e cecità su base infettiva tra i giovani adulti di paesi sviluppati.

La forma congenita si verifica quando si infetta una donna in gravidanza che non è mai venuta a contatto prima con il parassita: in questo caso i tachizoiti migrano attraverso la placenta e infettano il feto. In molti casi l'infezione congenita resta asintomatica, ma in alcuni casi i neonati gravemente colpiti possono manifestare retinocoroidite bilaterale, oltre che necrosi cerebrale, convulsioni e idrocefalo.



[da Miller-Keane (2003): Encyclopaedia and Dictionary of Medicine, Nursing, and Allied Health, 7<sup>th</sup> edition, Saunders]



## Bibliografia consultata

---

- **Caspi R.R.** (2006): Ocular autoimmunity: the price of privilege? *Immunological Reviews*, 213, 23-35
- **Chang J.H., McCluskey P.J., Wakefield D.** (2006): Toll-like receptors in ocular immunity and the immunopathogenesis of inflammatory eye disease. *British Journal of Ophthalmology*, 90, 103-108
- **Chavkin M., Lappin M., Powell C., Roberts S.M., Parshall C.J., Reif J.S.** (1992): Seroepidemiologic and clinical observations of 93 cases of uveitis in cats. *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology*, 2, 29-36
- **Day M.J., Crispin S.** (2008): Immune-mediated ocular disease. In: **Day M.J.** (ed.): "Clinical immunology of the dog and cat. 2<sup>nd</sup> ed., Manson Publishing/The Veterinary Press, pg. 263
- **Garweg J.G., Candolfi E.** (2009): Immunopathology in ocular toxoplasmosis: facts and clues. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 104 (2), 211-220
- **Gemensky A., Lorimer D., Blanchard G.** (1996): Feline uveitis: a retrospective of 45 cases . 27<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, Hawaii, October 17-22 1996.
- **Gilger B.C.** (2008): Immunology of the ocular surface. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice*, 38, 223-231
- **Holland G.N.** (2003): Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: Epidemiology and course of disease. *American Journal of Ophthalmology*, 136, 973-988
- **Holland G.N.** (2004): Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: Disease manifestations and management. *American Journal of Ophthalmology*, 131, 1-17
- **Hori J., Wang M., Miyashita M., Tanemoto K., Takahashi H., Takemori T., Okumura K., Yagita H., Azuma M.** (2006): B7-H1-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege of corneal allografts. *The Journal of Immunology*, 177, 5928-5935
- **Male D., Brostoff J., Roth D.B., Roitt I.** (2007): Immunologia. 7<sup>a</sup> ed. italiana, Elsevier-Masson
- **Massa K.L., Gilger B.C., Miller T.L., Davidson M.G.** (2002): Causes of uveitis in dogs: 102 cases (1989-2000). *Veterinary Ophthalmology*, 5 (2), 93-98
- **Miller D., Iovieno A.** (2009): The role of microbial flora on the ocular surface. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 9, 466-470
- **Niederhorn J.Y.** (2010): High-risk corneal allografts and why they lose their immune privilege. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 10, 493-497
- **Schlegel T., Brehm H., Amselgruber W.M.** (2003): IgA and secretory component (SC) in the third eyelid of domestic animals: a comparative study. *Veterinary Ophthalmology*, 6 (2), 157-161
- **Townsend W.M.** (2008): Canine and feline uveitis. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice*, 38, 323-346
- **Urquhart G.M., Armour J., Duncan J.L., Dunn A.M., Jennings F.W.** (1998): Parassitologia veterinaria. Edizione italiana a cura di Claudio Genchi. UTET, Torino
- **Wu L.** (2011): Ophthalmologic manifestations of toxoplasmosis. Pagina web: <http://emedicine.medscape.com/article/1204441-overview#showall>